

wo200024716/pn

L3 ANSWER 1 OF 1 WPINDEX COPYRIGHT 2001 DERWENT INFORMATION LTD
ACCESSION NUMBER: 2000-365093 [31] WPINDEX
DOC. NO. CPI: C2000-110164
TITLE: New dihydropyridine carboxylate esters useful as calcium
channel antagonists for treating e.g. cerebral
infarction, acute ischemia, AIDS-related dementia,
Parkinson's disease, pain and hypersensitive bowel
inflammation.
DERWENT CLASS: B03
INVENTOR(S): KITO, M; NIWA, S; OHNO, S; TAKAHARA, A
PATENT ASSIGNEE(S): (AJIN) AJINOMOTO CO INC
COUNTRY COUNT: 91
PATENT INFORMATION:

PATENT NO	KIND	DATE	WEEK	LA	PG	MAIN	IPC
WO 2000024716	A1	20000504	(200031)*	JA	29	C07D211-90	<--
RW: AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL							
OA PT SD SE SL SZ TZ UG ZW							
W: AE AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CR CU CZ DE DK DM EE ES							
FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS							
LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL							
TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW							
AU 9962290	A	20000515	(200039)			C07D211-90	
EP 1123923	A1	20010816	(200147)	EN		C07D211-90	
R: AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT							
RO SE SI							

APPLICATION DETAILS:

PATENT NO	KIND	APPLICATION	DATE
WO 2000024716	A1	WO 1999-JP5840	19991022
AU 9962290	A	AU 1999-62290	19991022
EP 1123923	A1	EP 1999-949368	19991022
		WO 1999-JP5840	19991022

FILING DETAILS:

PATENT NO	KIND	PATENT NO
AU 9962290	A Based on	WO 200024716
EP 1123923	A1 Based on	WO 200024716

PRIORITY APPLN. INFO: JP 1998-303066 19981023

INT. PATENT CLASSIF.:

MAIN: C07D211-90
SECONDARY: A61K031-496; A61P001-00; A61P009-10; A61P011-06;
A61P025-04; A61P025-06; A61P025-16; A61P025-28;
A61P025-30

BASIC ABSTRACT:

WO 200024716 A UPAB: 20000630
NOVELTY - Dihydropyridine-3 carboxylic acid esters (I) with a carbocyclic
or heteroaryl group in the substituent at the 4-position and a carbo or
heterocyclic group in the ester, and their salts are new.
DETAILED DESCRIPTION - Dihydropyridine compounds of formula (I) and
their salts are new.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A = naphthyl, cyclohexyl, cycloheptyl or Het or a group of formula (i);
 Het = thiophenyl, furanyl, indolyl, pyridinyl or quinolinyl, bonded through a ring carbon atom;
 R1-R5 = H, halo, OH, COOH, NH2, CN, NO2, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, alkylamino, alkylthio, alkanoyl, hydroxyalkyl, hydroxyalkoxy, hydroxyalkenyl, haloalkyl, haloalkoxy, haloalkenyl, arylalkoxy, alkoxycarbonyl, aryl, heteroaryl or aroyl; or
 two of R1-R3 = form a ring;
 B = carbamoyl, CN, NO2, acetyl, or COOH;
 C1 = H, Me, Et, or CH(OMe)2;
 D = H, alkyl, hydroxyalkyl, aryl or aralkyl;
 E = H, Me, Et, CH(OMe)2, or CN;
 F1 = heterocyclyl or cycloalkyl;
 X = bond, CH2, CH=CH, C triple bond C; Y = bond, CH2, or Y';
 Y' = (CH2)n, CH2C triple bond C, CH2CH2O, CH2CH2OCH2, CH2CH2CH2O, CH2CONH2, CH2CH2N(CH3)CH2, or a group of formula (ii)-(v); and
 n = 2-4;

provided that, when Y = Y'; then the heterocyclic group F1 does not contain phenyl (optionally substituted as in A), cyclohexyl, or C-bonded thiophenyl, furanyl or pyridinyl.

All aliphatic groups are lower.

MECHANISM OF ACTION - N type calcium channel antagonists.

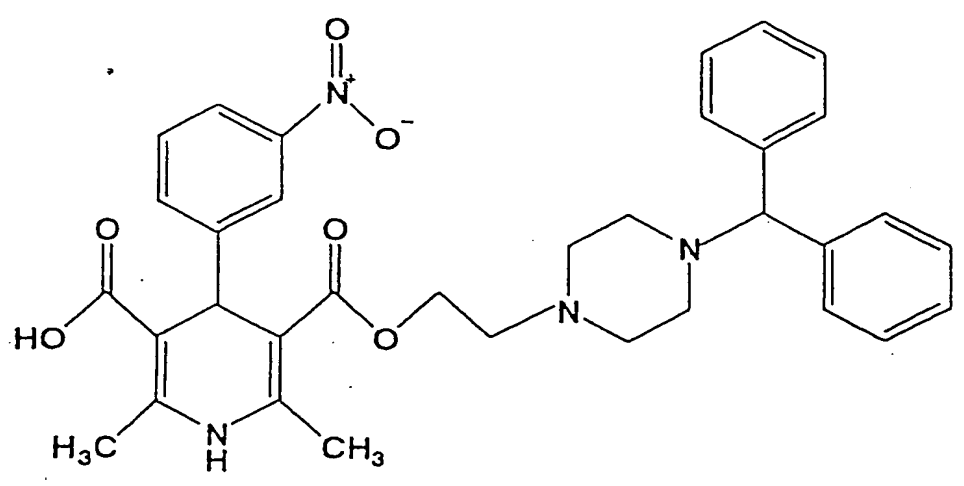
USE - (I) are used to treat cerebral infarction, brain damage from acute ischemia following cerebral hemorrhage disease, Alzheimer's, AIDS-related dementia, Parkinson's disease, progressive cerebral degeneration, nerve damage associated with head injury, pain associated with obstructive thrombotic vasculitis, post-surgical pain, migraine, internal organ pain, bronchial asthma, unstable angina, hypersensitive bowel inflammation, and drug addiction withdrawal disease conditions (claimed).

ADVANTAGE - 2,6-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid mono(2-(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)ethyl) ester (Ia) shows selective inhibition of N-type calcium channel, as compared with L-type (no activity example given).

Dwg.0/0

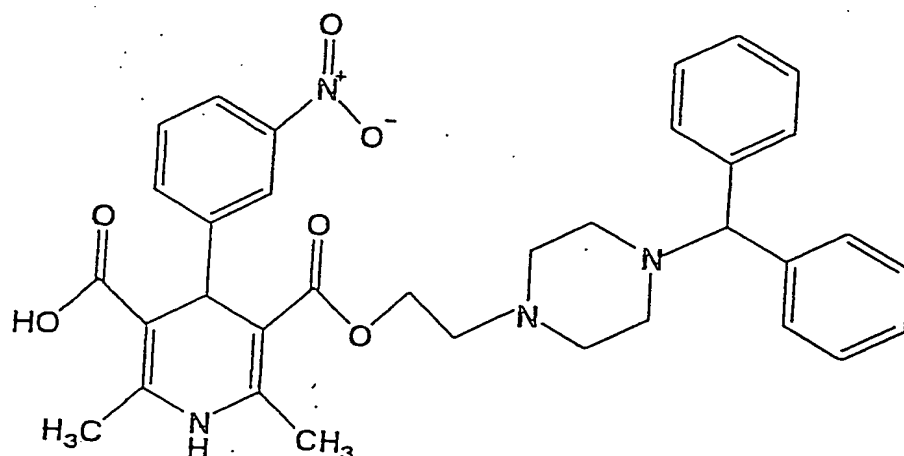
FILE SEGMENT:	CPI
FIELD AVAILABILITY:	AB; GI; DCN
MANUAL CODES:	CPI: B07-D04D; B07-D11; B14-C01; B14-C03; B14-E10; B14-F01B; B14-F01D; B14-F02; B14-F02B2; B14-J01A3; B14-J01A4; B14-J01B3; B14-K01A; B14-M01C

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(51) 国際特許分類 C07D 211/90, A61K 31/496, A61P 9/10, 25/16, 25/28, 25/04, 25/06, 25/30, 11/06, 1/00	A1	(11) 国際公開番号 WO00/24716 (43) 国際公開日 2000年5月4日(04.05.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/05840 (22) 国際出願日 1999年10月22日(22.10.99) (30) 優先権データ 特願平10/303066 1998年10月23日(23.10.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.)[JP/JP] 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 丹羽誠司(NIWA, Seiji)[JP/JP] 大野誠治(OHNO, Seiji)[JP/JP] 高原 章(TAKAHARA, Akira)[JP/JP] 鬼頭守和(KITO, Morikazu)[JP/JP] 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 中央研究所内 Kanagawa, (JP) (74) 代理人 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.) 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES AND DRUG COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME (54) 発明の名称 ジヒドロピリジン誘導体及び該誘導体を含有する医薬組成物 <div style="text-align: center;">  </div> (57) Abstract The dihydropyridine derivative represented by general formula (I), analogues thereof, and medicinally acceptable salts of both, which are useful as type N calcium channel antagonists, particularly remedies for encephalopathy due to acute-stage ischemia after the onset of brain infarction or brain hemorrhage, Alzheimer's disease, and other various diseases.		

(57)要約

下記式で表されるジヒドロピリジン誘導体、その類縁体及びこれらの医薬的に許容しうる塩を提供する。これらの化合物は、N型カルシウムチャネル拮抗剤、特に、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害やアルツハイマーなどの各種疾病の治療剤として有用である。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦
AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BF ベルギー
BG ブルガリア
BH バ레인
BJ ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CC 中央アフリカ
CF コンゴ
CG コートジボアール
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CR コスタ・リカ
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェコ
DE ドイツ
DK デンマーク

DM ドミニカ
EE エストニア
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサウ
GR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国

KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI リヒテンシュタイン
LK スリ・ランカ
LR リベリア
LS レント
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MA モロッコ
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア

RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロベニア
SK スロヴァキア
SL シェラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TG トーゴ
TD チャド
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TZ タンザニア
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴェトナム
YU ユーゴスラヴィア
ZA 南アフリカ共和国
ZW ジンバブエ

明細書

ジヒドロビリジン誘導体及び該誘導体を含有する医薬組成物

発明の背景

本発明は新規なジヒドロビリジン誘導体及び医薬品としてのジヒドロビリジン誘導体の使用に関するものである。脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患（progress neurodegenerative disease）、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷や糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛などの種々の痛み、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状などの病態時にN型カルシウムチャンネルの活性化の関与が示されており、本発明の化合物はそのN型カルシウムチャンネル活性化に対する阻害作用を示し、これにより上記疾患の治療薬として有用な化合物に関する。

カルシウムチャンネルは現在L、N、P、Q、R、T型サブタイプに分類され、各サブタイプは臓器特異的に分布している。特にN型カルシウムチャンネルは、中枢神経、末梢神経及び副腎随質細胞に広く分布しており、神経細胞死、血中カテコラミン動態制御、知覚などの感覚制御に関与していることが知られている。

N型カルシウムチャンネルを選択的に阻害するペプチド、オメガコノトキシンGVIAおよびそのオメガコノトキシンMVIIAは脳スライス標本からの興奮性神経伝達物質の放出を抑制し、動物実験においても脳血管障害時の神経細胞壊死の進展を防止することが確認されており、臨床的にN型カルシウムチャンネル阻害作用を持つ化合物は脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚

血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害の治療に有効であると考えられている。また、オメガコノトキシンMVIIAはホルマリン惹起疼痛、ホットプレート疼痛、末梢神経ニューロパチーによる疼痛等を動物実験で抑制することが確認されていることから、臨床的に脊髄損傷、糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛などの種々の痛みにも有効であると考えられている。さらに、オメガコノトキシンGVIAは培養交感神経細胞からのカテコラミン放出、支配神経の電気刺激による摘出血管の収縮反応し、イヌ副腎髄質からのカテコラミン分泌亢進等のを抑制することから、N型カルシウムチャンネル阻害作用を持つ化合物は臨床的に気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患に有効と考えられている (Neuropharmacol., 32, 1141(1993))。

これまでN型カルシウムチャンネルに選択的に作用する幾つかのペプチド性および非ペプチド性の化合物が開示されているが (例えばWO 9313128)、いずれも実際の薬剤としての使用には至っていない。また、これまでのN型カルシウムチャンネルに作用する化合物はN型以外のカルシウムチャンネルにも作用を示すものがあり (British Journal of Pharmacology. 122(1) 37-42, 1997)、例えば降圧作用に非常に関連のあるL型カルシウムチャンネルに対しても拮抗作用を示す化合物はN型拮抗薬の適応症 (脳卒中、神経痛、末期癌や脊髄損傷時の痛み止めなど) には禁忌であった。

発明の開示

本発明は、N型カルシウムチャンネルに選択的に拮抗作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

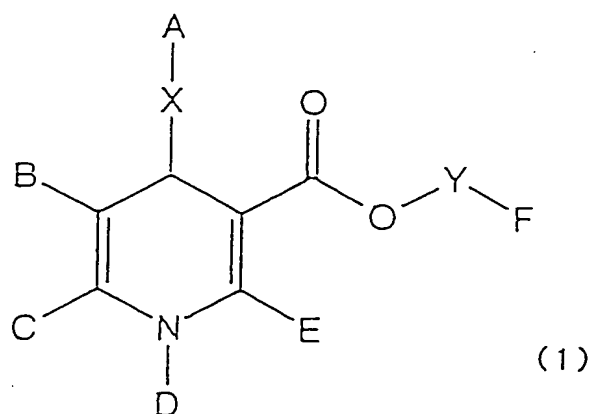
本発明は、又、N型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供することを目的とする。

本発明は、又、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓性血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状いずれかの治療剤を提供することを目的とする。

本発明の上記及び他の目的は、以下の記載及び実施例から明らかとなるであろう。

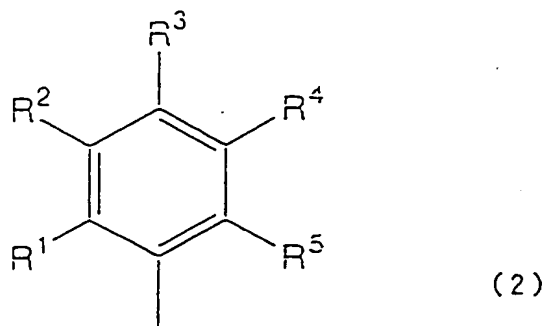
本発明者らは、上記の課題を解決するために、種々のジヒドロビリジン誘導体を合成し、新規に合成した化合物及び公知のジヒドロビリジン誘導体についてそのN型カルシウム電流阻害作用を調べた結果、ある特定の新規なジヒドロビリジン誘導体を選択的に優れたN型カルシウムチャンネル拮抗作用を有することを見出し、本発明を完成するにいたった。

すなわち、本発明は、下記一般式(1)で示されるジヒドロビリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を提供する。



[Aは下記一般式(2)で表される基、1-ナフチル、2-ナフチル、チオフェン-3-イル、チオフェン-2-イル、フラン-3-イル、フラン-2-イル、ビリジン-4-イル、ビリジン-3-イル、ビリジン-2-イル、インドール-

2-イル、インドール-3-イル、キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-6-イル、キノリン-7-イル、キノリン-8-イル、シクロヘキシル、シクロペンチルのいずれかを表し、



(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリール基、ヘテロアリール基またはアロイル基を表す。)

Bは、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、アセチル基、カルボキシル基を表し、

Cは、水素原子、メチル基、エチル基、ジメトキシメチル基を表し、

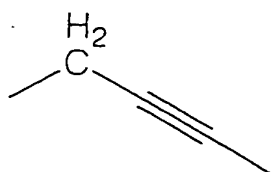
Dは、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基を表し、

Eは、水素原子、メチル基、エチル基、ジメトキシメチル基、シアノ基を表し、

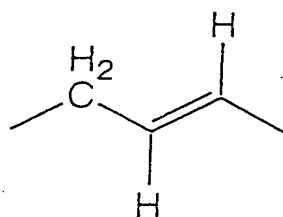
Fは、複素環またはシクロアルキルを表し、

Xは、原子間結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、

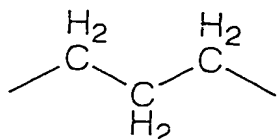
Yは、原子間結合、 $-\text{CH}_2-$ 、下記一般式 (3) ~ (15) のいずれかを表し、



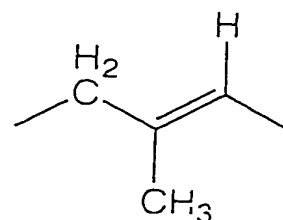
(3)



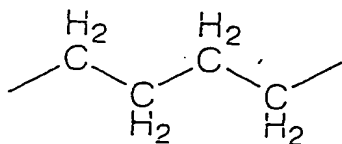
(10)



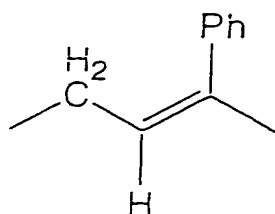
(4)



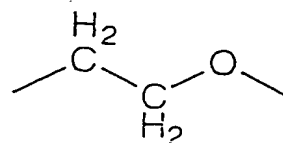
(11)



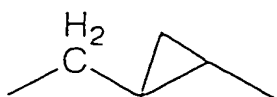
(5)



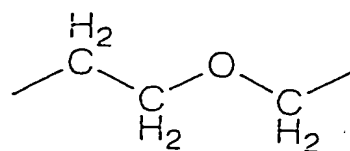
(6)



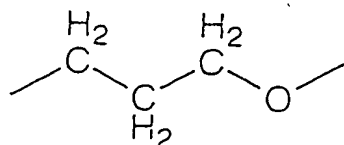
(12)



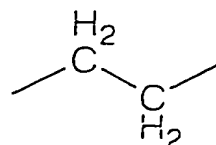
(7)



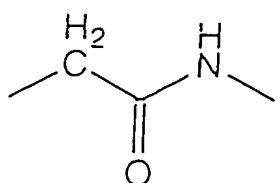
(13)



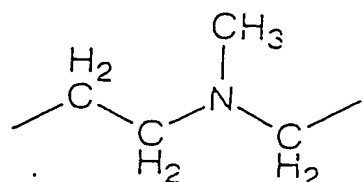
(8)



(14)

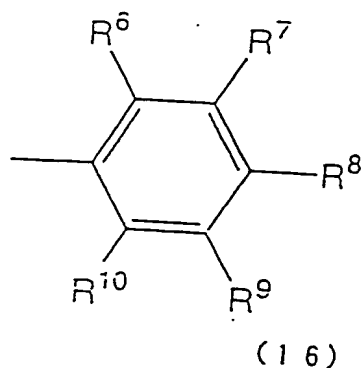


(9)



(15)

但し、Yが上記一般式(3)～(15)のいずれかの基を表す場合、Fにおける複素環のうち、下記一般式(16)で表される基、シクロヘキシル基、チオフェン-3-イル、チオフェン-2-イル、フラン-3-イル、フラン-2-イル、ビリジン-4-イル、ビリジン-3-イル、ビリジン-2-イルは含まず、



(式中 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、またはアロイル基を表す。)

また、一般式(2)における $R^1 \sim R^3$ はいずれか二つが結合して環を形成してもよい。]

また本発明は、上記一般式(1)で示されるジヒドロビリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供する。

さらに本発明は、又、上記ジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内蔵痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状いずれかの治療剤を提供する。

本発明は、又、上記ジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩と担体及び／又は希釈剤とを含有する医薬組成物をも提供する。

発明を実施するための最良の形態

本発明に於ける「低級」という語は、炭素数が1～6の基を示す。アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキルアミノ基、アルキルチオ基、アルカノイル基の成分としてのアルキル基は直鎖もしくは分岐鎖状であることができる。メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、セカンダリー及びターシャリーブチル基がそのようなアルキル基の例である。これらのうち、炭素数が1～3の基が好ましい。アリール低級アルコキシ基は例えばベンジルオキシ基等が挙げられる。ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。アリール基は、置換又は無置換のアリール基を意味し、フェニル及び置換されたフェニル基が好ましく、置換基としては、ハロゲン、アルキル及びアルコキシが特に置換基として考えられる。アロイル基の例としてはベンゾイル基、ピリジルカルボニル基等が挙げられる。

また、本発明における複素環は置換基を有していても良く、置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、アルカノイル基、アリール基、アリールアルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基等があげられる。

本発明の一般式(1)の化合物中、Fの複素環が、ピロリジン、ピペラジン、

ピラゾリジン、イミダゾリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、テトラヒドロチオフェン、モルフォリン、イミダゾール、ピロリジノン、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピペリジンのいずれかであるのが好ましい。

又、一般式(2)の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 が、それぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、または低級アルコキシカルボニル基であるのが好ましい。ここで、Dが水素原子、Xが原子間結合、Yが原子間結合、メチレン、エチレン、プロピレンのいずれかであるのが好ましい。又、Bがカルボキシ基であるのが好ましい。

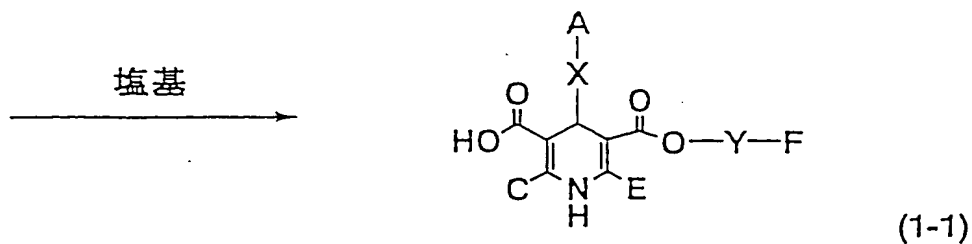
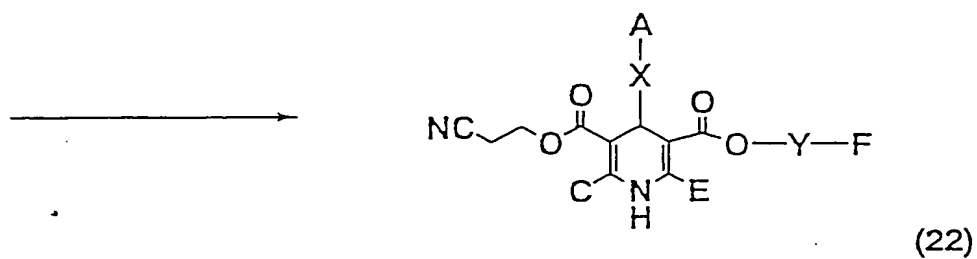
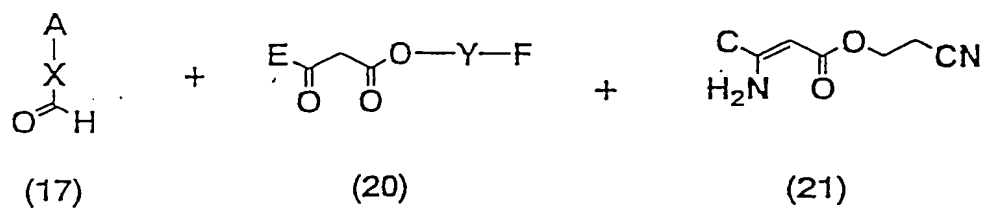
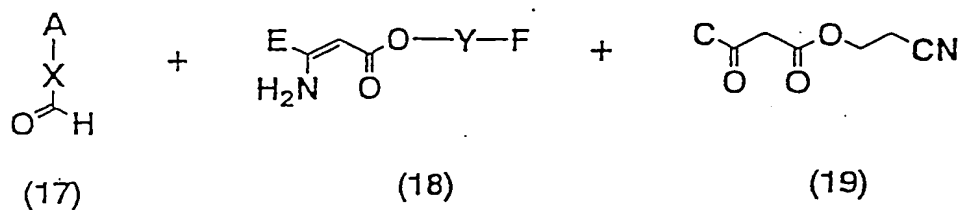
さらに、一般式(2)の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 がそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、またはハロゲン低級アルキル基、Cがメチル基、Eがメチル基、Fがピロリジン、ピペラジン、イミダゾール、ピロリジノン、ピペリジン基のいずれかであるのが好ましい。

さらに、Aが一般式(2)で示され(但し、式中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は水素原子を、 R^2 はニトロ基を表す。)、Cがメチル基、Eがメチル基、Fがピペリジン、またはピペラジンであるのが好ましい。

上記の中でも特に、Aが一般式(2)で示され(但し、式中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は水素原子を、 R^2 はニトロ基を表す。)、Bがカルボキシ基、Cがメチル基、Dが水素原子、Eがメチル基、Fがピペリジン、またはピペラジン、Xが原子間結合、Yが原子間結合、メチレン、エチレン、プロピレンのいずれかであることが好ましい。

本発明のジヒドロピリジン誘導体(1)は次に示した方法を用いることにより製造する事ができる。

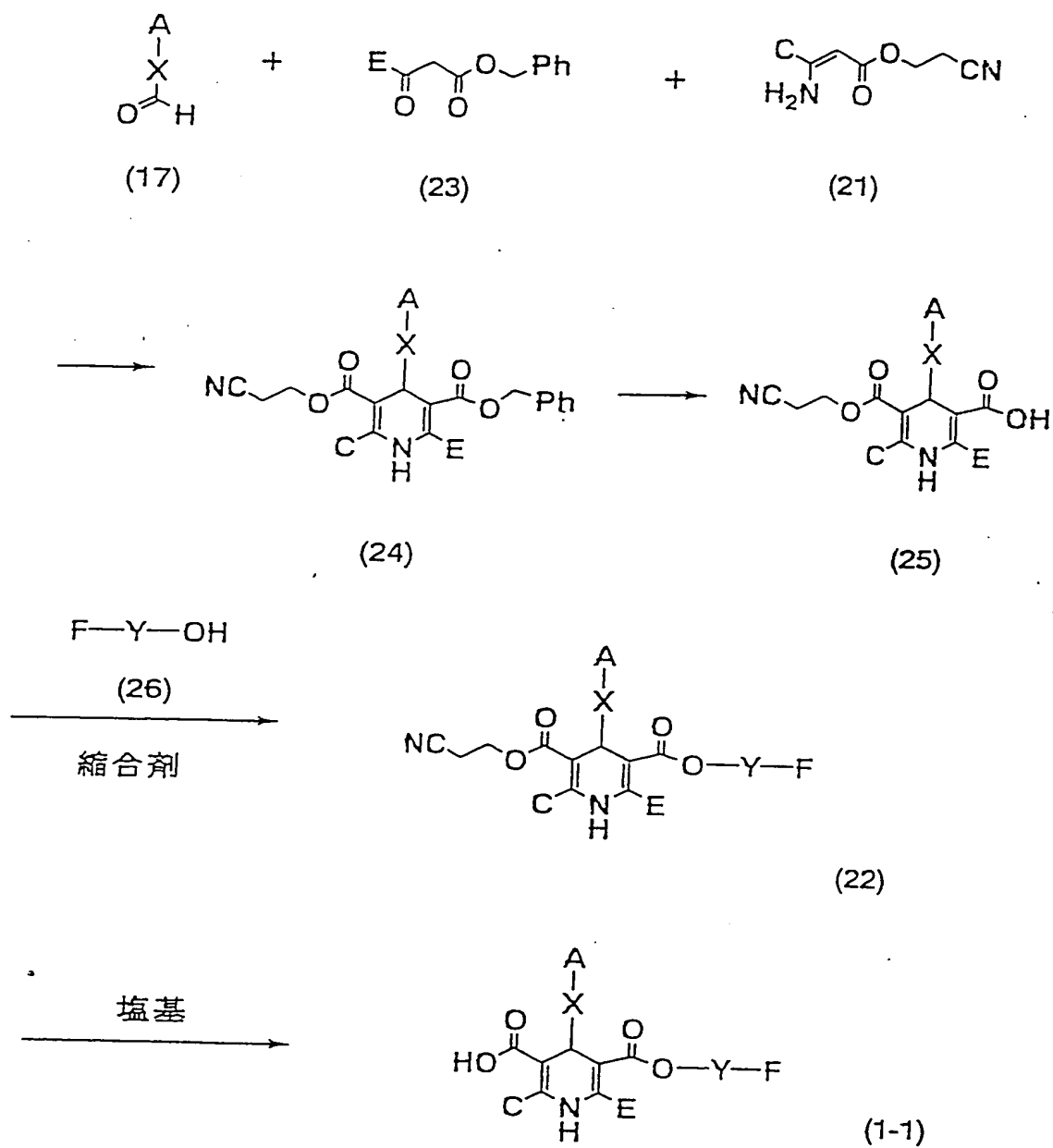
例えば、Dが水素原子でBがカルボキシル基であるジヒドロピリジン誘導体
(1-1)は下記フローを用いて製造することができる。



(式中A、C、E、F、X、及びYは、上記と同じである。)

すなわち、アルデヒド(17)、3位がEで置換されている3-アミノクロトン酸エステル(18)及びケトカルボン酸 2-シアノエチルエステル(19)を反応させることにより、またはアルデヒド(17)とケトエステル(20)、3位がCで置換されている3-アミノクロトン酸 2-シアノエチルエステル(21)を反応させることにより、ジヒドロビリジンジカルボン酸ジエステル(22)を得ることができる。そして得られたジヒドロビリジンジカルボン酸ジエステルを例えば水酸化ナトリウム等の塩基にて処理すると、本発明のジヒドロビリジンカルボン酸誘導体(1-1)を製造することができる。

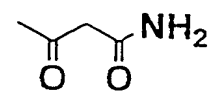
又は、下記フローを用いて製造することもできる。



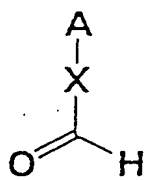
すなわち、アルデヒド (17)、ケトカルボン酸ベンジルエステル (23)、3位がCで置換されている3-アミノクロトン酸2-シアノエチルエステル (21) を反応させることにより、ジヒドロピリジンジカルボン酸ベンジルエス

テルシアノエチルエステル (24) を得ることができる。そして得られたエステル (24) を酢酸エチル中パラジウム触媒の存在下で水素添加を行うと、ジヒドロピリジンジカルボン酸モノシアノエチルエステル (25) を得ることができる。これをアルコール (26) とWSCなどの縮合剤の存在下で反応させることにより、ジヒドロピリジンジカルボン酸ジエステル (22) を得ることができる。そして得られたジヒドロピリジンジカルボン酸ジエステルを例えば水酸化ナトリウム等の塩基にて処理すると、本発明のジヒドロピリジンカルボン酸誘導体 (1-1) を製造することができる。

また、Bがカルバモイル基、ニトロ基、アセチル基であるジヒドロピリジン誘導体 (1-2) は、それぞれアセト酢酸アミド (27) またはニトロアセトン (28) またはアセチルアセトン (29) を、アルデヒド (17)、3-アミノクロトン酸エステル (18) と反応させる下記フローにて製造することができる。

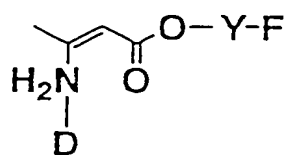


(27)



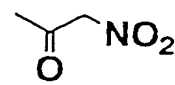
(17)

+

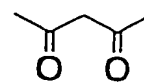


(18)

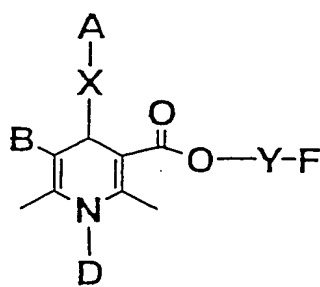
+



(28)



(29)

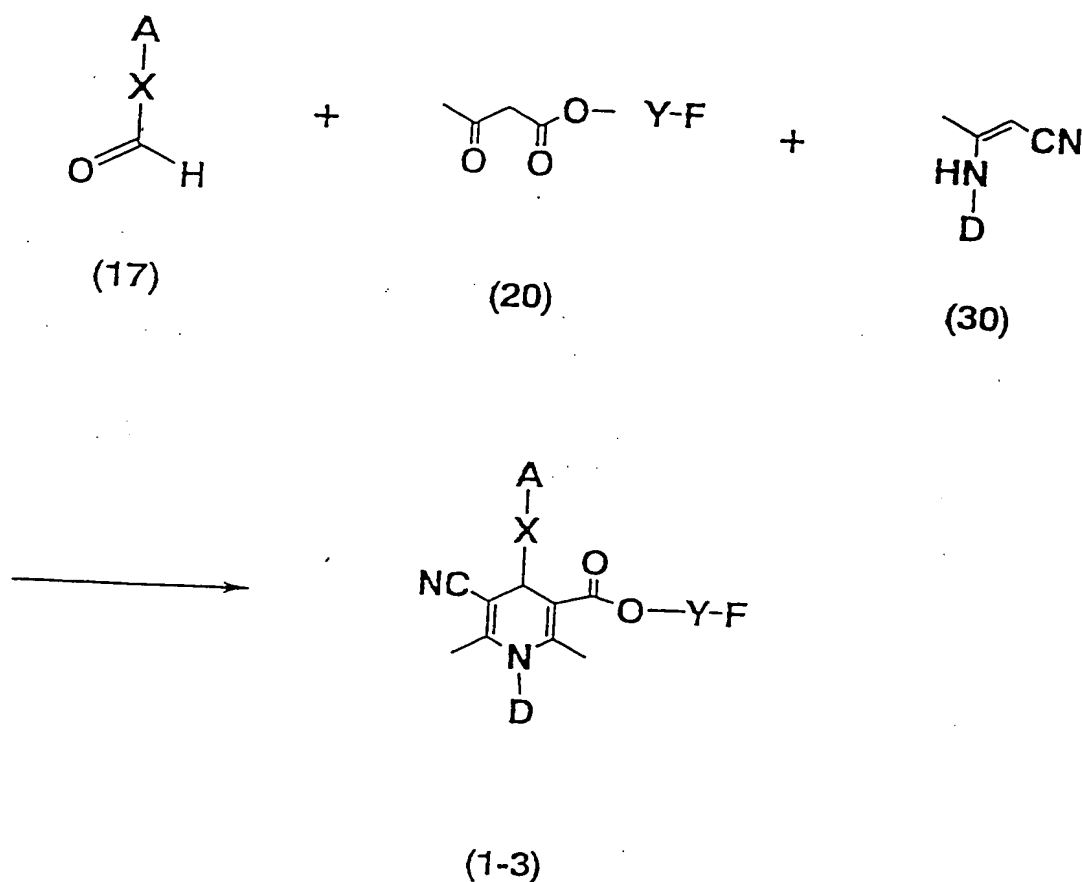


(1-2)

(式中A、D、F、X、及びYは、上記と同じである。)

また、Bがシアノ基であるジヒドロピリジン誘導体 (1-3)は、アルデヒド

(17) アセト酢酸エステル(20)、3-アミノクロトニトリル(30)を反応させる下記フローにて製造することができる。



(式中A、D、F、X、及びYは、上記と同じである。)

本発明の一般式(1)で示される化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は医薬的に許容しうるものであれば良く、例えばアンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、モルホリン、ピペリジン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げることができる。

一般式(1)で示される化合物またはその塩は、そのままあるいは各種の医薬

組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散財、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、またはデボー剤にしてよく、普通の担体や希釈剤などの製剤助剤を用いて常法に従って製造する事ができる。例えば錠剤は、本発明の有効成分であるジヒドロビリジン誘導体を既知の補助物質、例えば乳糖、炭酸カルシウムまたはリン酸カルシウム等の不活性希釈剤、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチン等の結合剤、アルギン酸、コーンスターチまたは前ゼラチン化デンプン等の膨化剤、ショ糖、乳糖またはサッカリン等の甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリー等の香味剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはカルボキシメチルセルロース等の滑湿剤と混合することによって得られる。

一般式(1)で示される化合物またはその塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤は、脳梗塞、脳出血(クモ膜下出血を含む)などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患(progress neurodegenerative disease)、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷や糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛などの種々の痛み、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状の治療薬に利用できる。

上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で $1\mu\text{g}\sim 5\text{g}$ 、非経口投与の場合で $0.01\mu\text{g}\sim 1\text{g}$ を用いる。

以下の実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様でありこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例 1 2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ
ピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ(2-(4-ベンズヒドリルピペラジン
-1-イル)エチル)エステル

1) 2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジ
ン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-(4-ベンズヒドリルピペラジン-1-
イル)エチル)エステル 5-(2-シアノエチル)エステルの合成

アセト酢酸 (2-(4-ベンズヒドリルピペラジン-1-イル)エチル)エ
ステル 774 mg (2.03 mmol)、3-アミノクロトン酸 2-シアノエ
チル 312 mg (2.03 mmol) と 3-ニトロベンズアルデヒド 310 mg
(2.05 mmol) を 2-プロパノール 20 ml 中、80°C で 1 晩加熱撹拌し
た。減圧下で 2-プロパノールを留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー
(ヘキサン：酢酸エチル 2：1) で精製し表題化合物を得た。

収量 695 mg (1.07 mmol) 収率 52.7%

MS (ESI, m/z) 650 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.37 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.24-2.52 (8H, m), 2.5
6-2.66 (4H, m), 4.08-4.32 (5H, m), 5.08 (1H, s), 5.84 (1H, s), 7.14-7.44
(11H, m), 7.68 (1H, d), 7.96-7.99 (1H, m), 8.08 (1H, t)

2) 2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジ
ン-3, 5-ジカルボン酸 モノ(2-(4-ベンズヒドリルピペラジン-1-
イル)エチル)エステルの合成

2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジ
ン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-(4-ベンズヒドリルピペラジン-1-イ
ル)エチル)エステル 5-(2-シアノエチル)エステル 687 mg (1.06
mmol) をメタノール 20 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 2.1
ml を加え、室温で 5.5 時間撹拌した。2 規定塩酸を加えた後減圧下でメタノ

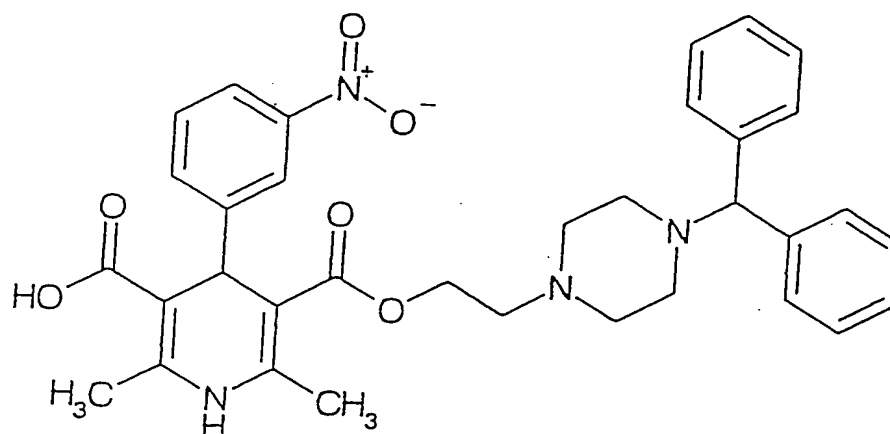
ールを留去、水を加え固体を濾過した。水ついでヘキサン：酢酸エチル 3 : 1 で洗淨、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 407 mg (0.68 mmol) 収率 64.3%

MS (ESI, m/z) 597 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.10-2.65 (10H, m), 3.98-4.34 (3H, m), 4.98 (1H, s), 7.16-7.26 (2H, m), 7.28-7.51 (9H, m), 7.62 (1H, d), 7.91 (1H, d), 7.96 (1H, s), 8.99 (1H, s)

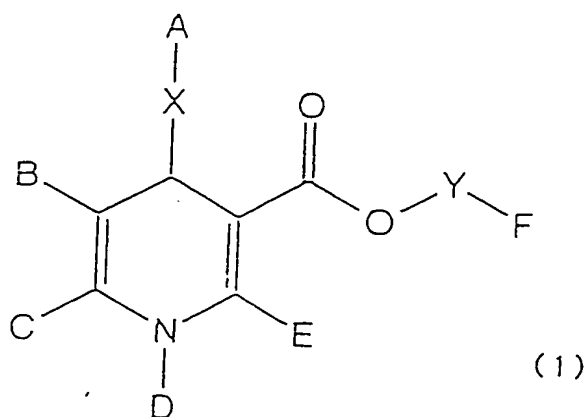
実施例1で得られた化合物の構造式を下記に示す。



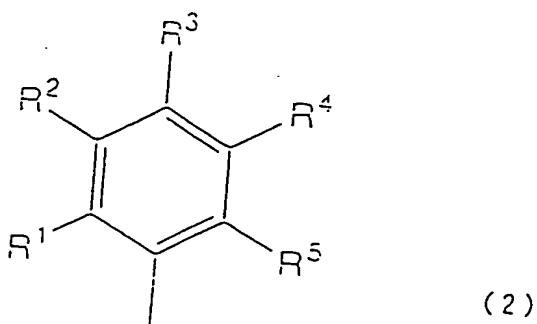
実施例2 実施例1で得られた化合物のN型カルシウムチャネル及びL型カルシウムチャネルをの阻害活性を測定したところ、優位にN型カルシウムチャネルに選択的な阻害活性を示した。よって本願発明の化合物はN型カルシウムチャネルに關与する脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマーなどの各種疾病の治療薬として用いることができる。

請求の範囲

1. 下記一般式(1)で示されるジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩。



〔Aは、下記一般式(2)で表される基、1-ナフチル、2-ナフチル、チオフェン-3-イル、チオフェン-2-イル、フラン-3-イル、フラン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-6-イル、キノリン-7-イル、キノリン-8-イル、シクロヘキシル、シクロペンチルのいずれかを表し、



(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリール基、ヘテロアリール基またはアロイル基を表す。)

Bは、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、アセチル基、カルボキシ基を表し、

Cは、水素原子、メチル基、エチル基、ジメトキシメチル基を表し、

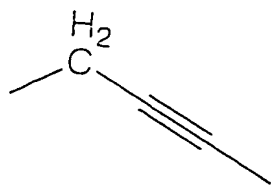
Dは、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基を表し、

Eは、水素原子、メチル基、エチル基、ジメトキシメチル基、シアノ基を表し、

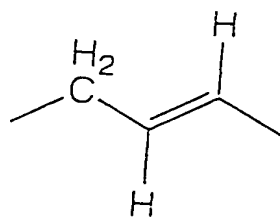
Fは、複素環またはシクロアルキルを表し、

Xは、原子間結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ を表し、

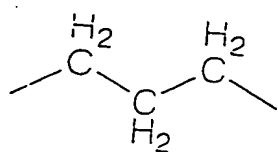
Yは、原子間結合、 $-CH_2-$ 、下記一般式(3)～(15)で表されるいずれかの基、



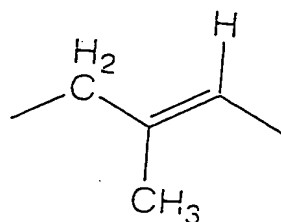
(3)



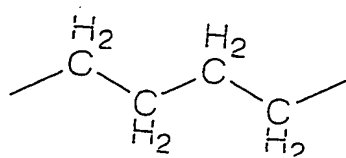
(10)



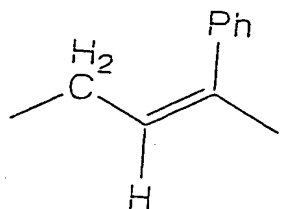
(4)



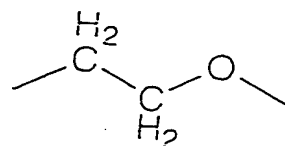
(11)



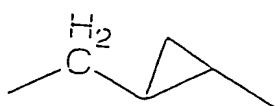
(5)



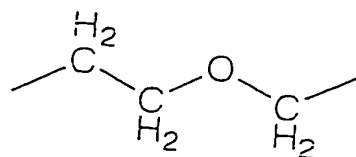
(6)



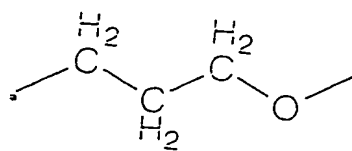
(12)



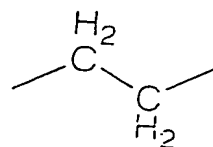
(7)



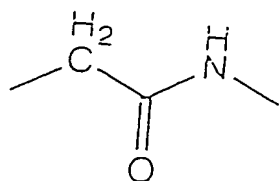
(13)



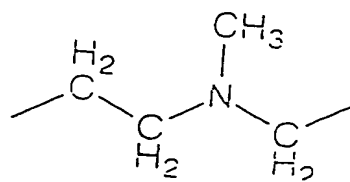
(8)



(14)



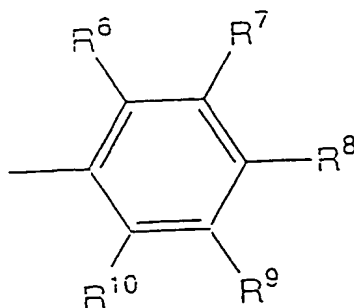
(9)



(15)

但し、Yが、上記一般式(3)～(15)のいずれかの基を表す場合、Fにおける複素環のうち、下記一般式(16)で表される基、シクロヘキシル基、チオフ

エン-3-イル、チオフェン-2-イル、フラン-3-イル、フラン-2-イル、
 ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イルは含まず、



(16)

(式中 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、またはアロイル基を表す。)

また、一般式(2)における $R^1 \sim R^3$ はいずれか二つが結合して環を形成してもよい。]

2. Fの複素環が、ピロリジン、ピペラジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、テトラヒドロチオフェン、モルフォリン、イミダゾール、ピロリジノン、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピペリジンのいずれかである請求項1記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩。

3. 一般式(2)の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 が、それぞれ同じでも異なっ

ても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、または低級アルコキシカルボニル基である請求項2記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩。

4. Dが水素原子、Xが原子間結合、Yが原子間結合、メチレン、エチレン、プロピレンのいずれかである請求項3記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩。

5. Bがカルボキシ基である請求項4記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩。

6. 一般式(2)の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 がそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、またはハロゲン低級アルキル基、Cがメチル基、Eがメチル基、Fがピロリジン、ピペラジン、イミダゾール、ピロリジノン、ピペリジン基のいずれかである請求項5記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩。

7. Aが一般式(2)で示され(但し、式中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は水素原子を、 R^2 はニトロ基を表す。)、Cがメチル基、Eがメチル基、Fがピペリジン、またはピペラジンである請求項5記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩。

8. 請求項1記載のジヒドロピリジン化合物又はその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。

9. Fの複素環がピロリジン、ピペラジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、テトラヒドロチオフェン、モルフォリン、イミダゾール、ピロリジノン、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピペリジンのいずれかである請求項8記載のN型カルシウムチャンネル拮抗剤。

10. 一般式(2)の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 がそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、または低級アルコキシカルボニル基である請求項9記載のN型カルシウムチャンネル拮抗剤。
11. Dが水素原子、Xが原子間結合、Yが原子間結合、メチレン、エチレン、プロピレンのいずれかである請求項10記載のN型カルシウムチャンネル拮抗剤。
12. Bがカルボキシ基である請求項11記載のN型カルシウムチャンネル拮抗剤。
13. 一般式(2)の R^1 、 R^3 、 R^3 、 R^4 、 R^5 がそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、またはハロゲノ低級アルキル基、Cがメチル基、Eがメチル基、Fがピロリジン、ピペラジン、イミダゾール、ピロリジノン、ピペリジン基のいずれかである請求項12記載のN型カルシウムチャンネル拮抗剤。
14. Aが一般式(2)で示され(但し、式中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は水素原子を、 R^2 はニトロ基を表す。)、Cがメチル基、Eがメチル基、Fがピペリジン、またはピペラジンである請求項12記載のN型カルシウムチャンネル拮抗剤。
15. 請求項1記載のジヒドロピリジン化合物又はその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状いずれかの治療剤。
16. Fの複素環がピロリジン、ピペラジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、テトラヒドロチオフェン、モルフォリン、イミダゾール、ピロリジノン、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピペリジンのいずれかである請求項15記

載の治療剤。

17. 請求項 1～7 のいずれか 1 項記載のジヒドロピリジン化合物又はその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05840

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D211/90, A61K31/496,
A61P9/10, 25/16, 25/28, 25/04, 25/06, 25/30, 11/06, 1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D211/90

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, 5166147, A (The Du Pont Merk Pharm. Co.), 24 November, 1992 (24.11.92), TABLE 2	1-4, 8-11, 15-17
A	& US, 5432188, A & 'US, 5580871, A	5-7, 12-14
X	EP, 255710, A2 (E. I. Du Pont Nemours & Co.), 10 February, 1988 (10.02.88), Table 1	1-4, 8-11, 15-17
A	& US, 4868181, A & JP, 63-99054, A & DK, 8704032, A & FI, 8703350, A & NO, 8703240, A & AU, 8776503, A	5-7, 12-14
X	RAMESH, M., et al., "Synthesis and Calcium Channel-Modulating Effects of Alkyl (or Cyclo-alkyl)1, 4-Dihydro-2, 6-dimethyl-3-nitro-4-pyridyl-5-pyridine-carboxylate Racemates and Enantiomers.", J. Med. Chem., 41(4), 509-14 (1998), February 1998, Table 1	1, 9, 15, 17 2-8, 10-14, 16
PA	WO, 98/49144, A1 (AJINOMOTO CO., INC.), 05 November, 1998 (05.11.98) & AU, 9870806, A	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not
 considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing
 date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
 cited to establish the publication date of another citation or other
 special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
 means
 "P" document published prior to the international filing date but later
 than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
 priority date and not in conflict with the application but cited to
 understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive
 step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered to involve an inventive step when the document is
 combined with one or more other such documents, such
 combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 February, 2000 (01.02.00)

Date of mailing of the international search report
08 February, 2000 (08.02.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D211/90, A61K31/496,
A61P9/10; 25/16, 25/28, 25/04, 25/06, 25/30, 11/06,
1/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D211/90

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US, 5166147, A (The Du Pont Merck Pharm. Co.), 24. 11月. 1992 (24. 11. 92), TABLE 2	1-4, 8-11, 15-17
A	&US, 5432188, A &US, 5580871, A	5-7, 12-14
X	EP, 255710, A2 (E. I. Du Pont Nemours & Co.), 10. 2月. 1988 (10. 02. 88), Table 1	1-4, 8-11, 15-17
A	&US, 4868181, A &JP, 63-99054, A &DK, 8704032, A &FI, 8703350, A &NO, 8703240, A &AU, 8776503, A	5-7, 12-14

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 02. 00

国際調査報告の発送日

08.02.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星 野 紹 英 印

4 P

8217

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	RAMESH, M. , et al. , " Synthesis and Calcium Channel-Modulating Effects of Alkyl (or Cyclo-alkyl) 1, 4-Dihydro-2, 6-dimethyl-3-nitro-4-pyridyl-5-pyridine-carboxylate Racemates and Enantiomers. " , J. Med. Chem. , 41 (4) , 509-14 (1998) , February 1998, Table 1	1, 9, 15, 17 2-8, 10-14, 16
PA	WO, 98/49144, A1 (味の素株式会社) , 5. 11月. 1998 (05. 11. 98) &AU, 9870806, A	1-17